

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 3 月 14 日 (14.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/20058 A1

(51) 国際特許分類: A61K 47/12, 47/02, 9/20, 45/00, 31/506, 31/5377, C07D 403/12, 487/04, 471/04, A61P 43/00, 15/10

(74) 代理人: 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07718

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 6 日 (06.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-270061 2000 年 9 月 6 日 (06.09.2000) JP  
特願2001-231682 2001 年 7 月 31 日 (31.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村上秀樹 (MURAKAMI, Hideki) [JP/JP]; 〒657-0021 兵庫県神戸市灘区桜ヶ丘町6-14 Hyogo (JP). 武部彰二 (TAKEBE, Shoji) [JP/JP]; 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1-10-5-310 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経口投与用製剤

(57) Abstract: Preparations for oral administration efficacious in treating patients with erectile dysfunction which contain as the active ingredient a drug showing a decrease in the solubility in neutral and alkaline regions and having a cGMP-specific phosphodiesterase inhibitory effect, wherein an acidic substance is employed to promote the release of the drug in the digestive tract and thus the drug effect can be expressed at the early stage after the administration.

(57) 要約:

中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下する c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物を有効成分として含有する製剤において、酸性物質を配合することにより消化管内における薬物の溶出が促進され、服用後の早期薬効発現が可能な、勃起機能不全症患者の治療に有用な経口投与用製剤。

WO 02/20058 A1

## 明 細 書

## 経口投与用製剤

## 5 技術分野

本発明は、薬効発現を改良した c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害薬含有経口投与用製剤、さらに詳しくは、中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下する c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物を含有する製剤において、酸性物質を配合することにより、服用後速やかに薬効を発現し得る c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害薬含有経口投与用製剤に関する。

## 背景技術

勃起機能不全症の潜在的患者は加齢と共に増加し、今後の高齢化社会到来を控え、その治療による患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) 向上の重要性が注目されており、その治療薬として、サイクリック GMP (c GMP) 特異的ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬、とりわけ、PDE-V 阻害薬が使用されている。

勃起機能不全症患者の治療薬は、要求に応じて性的応答を調節するため、服用後速やかな薬効発現が期待されるが、PDE-V 阻害薬の中には、中性およびアルカリ性領域において、酸性領域に比べて著しく溶解度が低下する薬物も知られており、例えば、シルденаフィル・クエン酸塩の pH 1.2 における溶解度は 2.52 mg/ml であるにもかかわらず、pH 6.8 での溶解度は僅か 0.11 mg/ml であることが知られている (WO 00/20033 公報、第 4 頁)。

このため、そのような PDE-V 阻害薬を摂食後に投与する場合や無酸症の患者に投与する場合には、消化管内で PDE-V 阻害薬が十分に溶解せず、その結果、薬効発現の遅延、バイオアベイラビリティ (BA) の低下を引き起こすこととなる。例えば、シルденаフィル・クエン酸塩の速放型錠剤であるパイアグラ錠でも、薬効発現を希望する約 1 時間前に服用する必要があるとされている (WO 00/24383 公報、第 2 頁)。

PDE-V 阻害薬含有経口投与用製剤としては、シルденаフィル・クエン酸塩、

結合性崩壊剤を含む混合物を湿式造粒し、これを圧縮成型してなる口腔内速溶解型錠剤(特開平10-298062)、シルデナフィル・クエン酸塩を含有する核に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのインナーコーティング層、オイドラギットE100(胃溶性高分子)のアウトターコーティング層を設けた味マスク被覆顆粒剤(WO98/30209)などが知られているが、これらは錠剤の崩壊性向上や苦味の隠蔽を目的としたものであり、PDE-V阻害薬自身の溶解性を改善したものではない。

WO00/20033には、PDE-V阻害薬の溶解性が改善された製剤として、PDE-V阻害薬(シルデナフィル、フトラジン誘導体など)と糖類を混合し、溶媒で練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤が記載されているが、期待する程の速やかな薬効発現は得られていない。

#### 発明の開示

上記のような現状に鑑み、本発明者らは、中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下するcGMP PDE阻害薬を有効成分とする製剤であって、無酸症の患者や摂食後すぐに服用を望む者に用いた場合でも速やかに薬効の発現が達成される新しい経口投与用製剤を得るべく研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下するcGMP PDE阻害薬を有効成分とする製剤において、酸性物質、所望によりさらに炭酸塩、を配合することを特徴とする、経口投与後速やかに薬効を奏し得る新しい経口投与用製剤を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

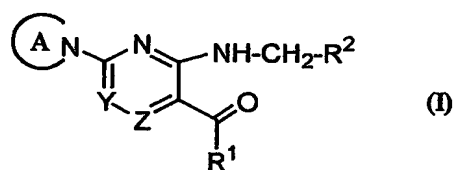
第1図は実施例1～6および比較例1の製剤についての溶出試験結果を示すグラフである。

第2図は実施例7および8の製剤についての溶出試験結果を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の経口投与用製剤において有効成分として含有される薬物としては、中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下する c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物(以下、単に「PDE-V阻害薬」という)はいずれも含まれる。中性およびアルカリ性領域とは、pH 4 以上、通常 pH 5 ~ 10 の範囲を意味し、中性およびアルカリ性域で溶解性が低下するとは、例えば pH 6.8 における溶解度が pH 1.2 における溶解度の 1/10 以下、好ましくは 1/15 以下、さらに好ましくは 1/20 以下になることを意味する。このような PDE-V 阻害薬としては、具体的には、例えば、特表平 9-512835、特表平 9-503996、特開 2000-128883、特開 2000-128884、特表平 11-505236、特表平 11-505539、特表 2000-507256、特表 2000-503996、特開 2000-95759、特開平 10-298164、特開 2000-72675、特開 2000-72751、特開平 9-124648、特開平 8-231545、特開平 8-231546、特開平 8-253457、特表平 11-503445、WO 97/45427、特表平 11-509221、特表平 11-509517、特表平 11-509535、WO 00/20033、WO 00/39099、WO 01/19802 等に記載の PDE-V 阻害薬が挙げられる。

好ましいPDE-V阻害薬は、下記一般式(I)：



(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、 $R^1$ は置換されていてもよい低級アルキル基、式： $-NH-Q-R^3$ (式中、 $R^3$ は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基または単結合を表す)で示される基または式： $-NH-R^4$ (式中、 $R^4$ は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、YおよびZは一方が式： $=CH-$ であり、他方が式： $=N-$ を表す)

で示される芳香族含窒素六員環化合物またはその薬理的に許容しうる塩である

(WO 01/19802を参照)。

上記一般式(I)における環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～10員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～10員の二環式含窒素複素環式基があげられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、  
5    ピペラジニル基、ピペリジル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基、  
1H-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基、5,6,7,  
8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基、5,6,7,8-  
テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル基等の前記5～6員の非芳香族  
10    単環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族単環式含窒素複素環が縮合した二環  
式含窒素複素環式基が挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基としては、5～6員の単環式含窒素複素環式基があげられ、具体的には、  
モルホリニル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基やピリミジニル  
15    基、ピリダジニル基、ピリジル基等の5～6員の芳香族単環式含窒素複素環式基  
が挙げられる。

環AおよびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基としては、例えば、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ホルミル基、  
オキソ基等が挙げられる。

20    R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、5～10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基があげられ、具体的には、  
フェニル基、ナフチル基等があげられる。

R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、例えば、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基等があげられる。

25    R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」およびR<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、低級アルコキシ基、水酸基、モルホリニル基等があげられる。

本明細書を通じて、低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6の直鎖または

分岐鎖アルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を意味する。シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～8のシクロアルキルを意味する。低級アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキレン基を意味する。

本発明の経口投与用製剤は遊離体の薬物でも適用できるため、酸付加塩にすると、安定性、操作性等の点で都合が悪くなるような薬物も好都合に用いることができる。

本発明で用いられるPDE-V阻害薬としては、特に好ましい具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン

2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,3,5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジン

薬物の配合量は、所望の薬効を奏する量であって、薬物の種類によっても異なるが、通常、製剤全重量に基づいて、0.1～99重量%、好ましくは1～50

重量%の範囲である。

本発明の経口投与用製剤に配合される酸性物質は、水に溶解したときにpH4.0以下を示し、有効成分である薬物の薬効を阻害しない物質であれば、いずれの物質も含まれるが、好ましくは有機酸、具体的には、フマル酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸またはアスパラギン酸が挙げられ、これら有機酸は単独で、または2種以上を組合せて用いられる。特に好ましい酸性物質はフマル酸である。

製剤中の薬物と酸性物質との配合割合は、薬物および酸性物質の種類によっても若干異なるが、通常、1:0.05~1:30(薬物:酸性物質、重量比、以下同じ)、好ましくは1:0.25~1:3の範囲である。なお、薬物が遊離体の場合は、酸付加塩などの塩の形態で用いる場合よりも酸性物質配合量は高くなる。

本発明の経口投与用製剤には、上記酸性物質に加えて、所望により、炭酸塩を配合することができ、それによって消化管内における薬物の溶出がさらに改善されると共に、錠剤とする場合に打錠性が向上し、製剤効率が高められる。

用いられる炭酸塩としては、例えば、炭酸ナトリウムなどの炭酸アルカリ金属塩、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸アルカリ土類金属塩が挙げられ、これらの1種または2種以上が用いられる。これらの炭酸塩のうち、特に好ましいものは炭酸カルシウムである。

炭酸塩の配合量は製剤全重量に基づいて、10重量%以下、好ましくは、5重量%以下、とりわけ好ましくは、3重量%以下である。

本発明の経口投与用製剤には、通常医薬用固形製剤に用いられる製剤用添加剤が用いられる。それらの添加剤としては、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの

崩壊剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤；リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤；オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ハッカ油、ユーカリ油などの香料；食用赤色2号、3号、食用黄色4号、5号、食用緑色3号、食用青色1号、2号、これらのアルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄などの着色剤；サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤；シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤等が挙げられる。

本発明の経口投与用製剤としては、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の通常の医薬用固形製剤が含まれるが、生産性、服用性、苦味隠蔽効果などの点から錠剤が好ましく、とりわけ薬物と酸性物質を別々の顆粒として含む錠剤が好ましい。これらの固形製剤は、摩損防止、苦味隠蔽、安定性向上などを目的として、糖衣、フィルムコーティングなどにより被覆されていてもよいが、薬物の溶出に悪影響を与えないためには、特に不都合がなければ、非被覆であることが好ましい。

本発明の製剤は、c GMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物を含むため、陰茎勃起不全、肺高血圧症、糖尿病性胃不全麻痺、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全、女性性機能不全、前立腺肥大、喘息、下痢、便秘、アカラシアなどの予防・治療に適用でき、とりわけ陰茎勃起不全の予防・治療に有用である。

本発明の好ましい経口投与用製剤の具体例としては下記の組成からなるものが挙げられる。

(1)(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジンおよびフマル酸を含有する錠剤；



(2) (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル] ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤；

5 (3) 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル] ピリミジンおよびフマル酸を含有する錠剤；

(4) 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル] ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠  
10 剤；

(5) (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル] ピリミジンおよびフマル酸を含有する錠剤；

15 (6) (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル] ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤；

本発明の経口投与用製剤は医薬用固形製剤を調製するための通常の製剤方法にしたがって調製することができる。

20 散剤は、薬物に、酸性物質、所望により炭酸塩を配合し、これに必要に応じ各種製剤用添加剤を添加し、常法にしたがって混合する。

顆粒剤の調製には、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、加熱熔融造粒、含浸造粒等の既知の造粒法がいずれも使用できる。これらの造粒法を以下に概略説明する。

#### 25 (i) 湿式造粒法

薬物、酸性物質、所望により炭酸塩、および各種製剤用添加剤を混合して得られる薬物混合物に、前記結合剤の水溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などを用いて攪拌、造粒する。別法として、上記薬物混合物に結合剤の水溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒、整粒する。さらに、他の方法として、

上記薬物混合物に、流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤の水溶液を噴霧して造粒する。

(i i) 乾式造粒法

5 上記と同様にして薬物、酸性物質、所望により炭酸塩、各種製剤用添加剤を混合して得られる薬物混合物を、ローラーコンパクターおよびロールグラニュレーターなどを用いて造粒する。

(i i i) レイヤリング造粒法

10 遠心流動型造粒機などを用い、転動させた不活性な担体に結合剤の水溶液を噴霧しつつ上記と同様の薬物混合物を添加し、担体上に薬物混合物を付着させる。この方法で用いられる不活性な担体としては、糖類もしくは無機塩の結晶、例えば結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウム等、および球形造粒物、例えば結晶セルロースの球形造粒物(商品名：アピセルS P、旭化成製)、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物(商品名：ノンパレルNP-5、同NP-7、フロイント産業製)、精製白糖の球形造粒物(商品名：ノンパレル-103、フロイント産業製)、乳糖と $\alpha$ 化デンプンの球形造粒物等などが挙げられる。

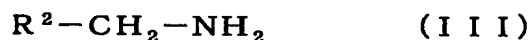
(i v) 加熱熔融造粒法

20 ポリエチレングリコール、油脂、ワックスなどの加熱により熔融する物質に、薬物、酸性物質、所望により炭酸塩、および各種製剤用添加剤を混合して得られる加熱熔融物質を含む薬物混合物を、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などを用い、加熱熔融物質が熔融する温度下で攪拌し、造粒する。別法として、遠心流動型造粒機などを用い、加熱熔融物質が熔融する温度下で転動させた不活性な担体に、上記加熱熔融物質を含む薬物混合物を添加して、担体上に薬物混合物を付着させる。不活性担体としては上記と同じものが使用される。

(v) 含浸造粒法

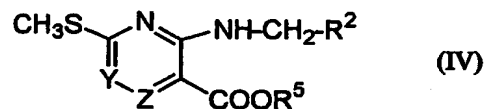
25 適当な濃度の薬物、酸性物質等を含む溶液と多孔性の担体とを混合し、担体の気孔部中に薬物溶液を充分保持させた後、乾燥して溶媒を除去する。用いられる多孔性の担体としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(商品名：ノイシリソ、富士化学工業製)、ケイ酸カルシウム(商品名：フローライト、エーザイ製)等が挙げられる。また、薬物、酸性物質等を溶かす溶媒としては、水、エタノー





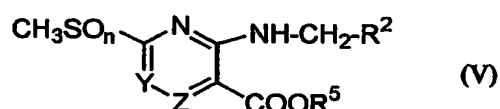
(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とを反応させ、得られる一般式(I V) :



5 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

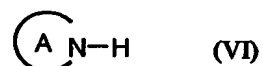
で示される化合物を酸化して一般式(V) :



(但し、nは1または2を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

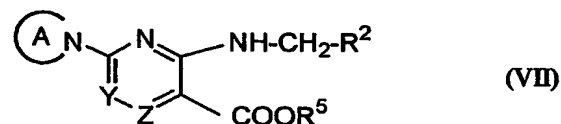
で示されるメチルスルホニル(またはメチルスルフィニル)化合物とし、さらに一

10 般式(V I) :



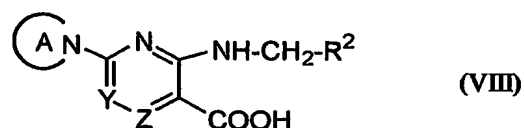
(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物またはその塩と反応させて一般式(V I I) :



15 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、カルボキシ基の保護基 $R^5$ を脱離して一般式(V I I I) :



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

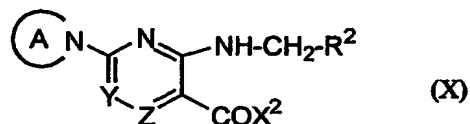
20 で示される化合物とし、さらに一般式(I X-a) :



(但し、 $R^{11}$ は式： $-NH-Q-R^3$ または $-NH-R^4$ で示される基を表す)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

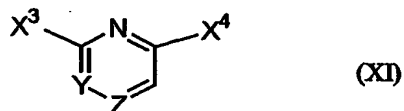
また、化合物(I)は、化合物(V I I I)をハロゲン化して一般式(X)：



(但し、X<sup>2</sup>はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

- 5    で示される化合物としたのち、化合物(I X - a)と反応させることによっても製造することができる。

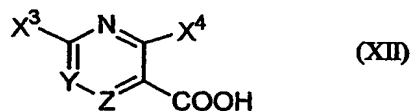
なお、上記化合物(V I I)は、一般式(X I)：



(但し、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

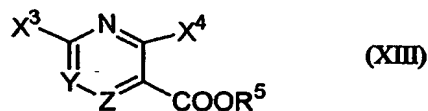
10

で示されるジハロゲノ化合物を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(X I I)：



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

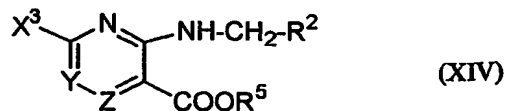
で示される化合物のカルボキシ基を保護して一般式(X I I I)：



15

(但し、記号は前記と同一意味を有する)

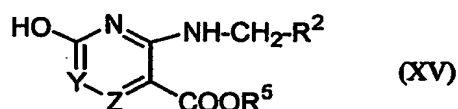
で示される化合物としたのち、化合物(I I I)と反応させて一般式(X I V)：



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(V I)と反応させることによっても製造することができる。

また、上記化合物(X I V)は、化合物(V)を加水分解し、得られる一般式(X V) :



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物をハロゲン化することによっても製造することができる。

上記方法は以下のようにして実施することができる。

化合物(I I)と化合物(I I I)との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、  
 10 溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、クロロホルム、ジメトキシエタン、  
 15 キシレン、ジメチルホルムアミド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-10℃～室温、とりわけ0℃～室温で好適に進行する。

化合物(I V)を酸化してメチルスルホニル(またはメチルスルフィニル)化合物(V)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸類、二酸化マンガ、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物、ヒドロペルオキシド、酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、オキシソ、  
 20 等の無機酸化剤を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、-78℃～50℃、とりわけ-10～10℃で好適に進行する。

化合物(V)と化合物(V I)またはその塩との反応は、脱酸剤の存在下もしくは非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソブ

ロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。化合物(VI)の塩としては、  
5 溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0～150℃、とりわけ室温～60℃で好適に進行する。

化合物(VII)のカルボキシル基の保護基R<sup>5</sup>を脱離して化合物(VIII)を得るには、カルボキシル基の保護基の種類に応じて通常用いられる方法(加水分解、接触還元等)を適宜利用することができ、加水分解によりカルボキシル基の  
10 保護基を脱離する場合には、例えば、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、  
15 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、とりわけ5～60℃で好適に進行する。なお、カルボキシル基の保護基R<sup>5</sup>としては、低級アルキル基、ベンジル基等の通常一般的に用いられるカルボキシル基の保護基を用いることができる。

20 化合物(VIII)と化合物(IX-a)との反応は、縮合剤、塩基或いは活性化剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。縮合剤としては、ペプチド合成で一般的に用いられるジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホネート等を好適に用いることができる。塩  
25 基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を、活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を、それぞれ好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、本反応は、活性化剤

或いは塩基を添加することにより、好適に進行する。活性化剤としては、ヒドロキシベンゾトリアゾール等を、塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等を用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

- 5        また、別法としての化合物(V I I I)を化合物(X)とした後、化合物(I X-a)を反応させる方法は、まず、該化合物(V I I I)を、常法により、活性化剤の存在下または非存在下、ハロゲン化剤と反応させて化合物(X)とし、ついで化合物(I X-a)を反応させる。化合物(V I I I)とハロゲン化剤との反応は、溶媒中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、例えば、チオニルクロリド、
- 10        オキザリルクロリド、五塩化リン等を好適に用いることができる。活性化剤としては、ジメチルホルムアミド等のアミド化合物を好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。
- 15

- 引き続き、化合物(I X-a)との反応は、脱酸剤の存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。
- 20

- また、ジハロゲノ化合物(X I)を二酸化炭素で処理し、化合物(X I I)を得る
- 25        反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 、



とりわけ $-100^{\circ}\text{C}$ ～ $-70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(X I I)のカルボキシル基を保護して、化合物(X I I I)を得る反応は、常法により実施することができるが、例えば保護基が低級アルキル基の場合には、塩基および溶媒の存在下、アルキル化剤と反応させることにより実施することができる。アルキル化剤としては、ヨウ化メチルの如き低級アルキルハライドを好適に用いることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウムの如き炭酸水素アルカリ金属を、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。本反応は、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ室温～ $70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(X I I I)に化合物(I I I)を反応させ化合物(X I V)を得る反応は、化合物(I I)と化合物(I I I)との反応と同様に実施することができる。

化合物(X I V)に化合物(V I)を反応させ化合物(V I I)を得る反応は、化合物(V)と化合物(V I)との反応と同様に実施することができる。

また、化合物(V)を加水分解して化合物(X V)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-20$ ～ $80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5$ ～ $60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(X V)をハロゲン化して化合物(X I V)を得る反応は、化合物(V I I I)をハロゲン化剤によりハロゲン化して化合物(X)を得る反応と同様に実施することができる。

## 実施例

### 実施例 1

PDE-V阻害薬の1種の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジン)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン250 g、マンニトール325 g、

5      フマル酸100gに25重量%ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL、  
日本曹達製)水溶液70gを添加し、万能混合攪拌機(5DMV-01-r、ダルト  
ン製)を用いて攪拌造粒する。造粒物を乾燥させ、整粒機(P-02S、ダルト  
ン製)にて整粒した後、22号篩で篩過する。得られた顆粒のうち650gを分  
10      取し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学製)41.  
9g、ステアリン酸マグネシウム7.0gを添加して、二重円錐混合機(八洲化工  
機製)で混合し(55rpm、3分間)、打錠用顆粒を得る。この顆粒をロータリ  
ー打錠機(CPC818HUK-DC-AWC、菊水製作所製、杵:7.5φ 1  
1R、打錠圧:6kN/杵)を用いて、打錠して、PDE-V阻害薬含有錠(1  
錠:150mg)を得る。

#### 実施例2

実施例1において、フマル酸に代えて酒石酸を用いて同様の操作を行い、PD  
E-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例3

15      実施例1において、フマル酸に代えてコハク酸を用いて同様の操作を行い、P  
DE-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例4

実施例1において、フマル酸に代えてリンゴ酸を用いて同様の操作を行い、P  
DE-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例5

20      実施例1において、フマル酸に代えてアスコルビン酸を用いて同様の操作を行  
い、PDE-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例6

25      実施例1において、フマル酸に代えてアスパラギン酸を用いて同様の操作を行  
い、PDE-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例7

(1)流動層造粒機(MP-01型、パウレック製)を用い、流動下、吸気温度を5  
0℃に保ちながら、実施例1と同じPDE-V阻害薬250g、マンニトール3  
25g、フマル酸100gの混合物に8重量%ヒドロキシプロピルセルロース

(HPC-SL、日本曹達製)水溶液281.3gを噴霧(15g/分)する。噴霧終了後、吸気温度を60℃に保ちながら、品温が45℃になるまで流動、乾燥させる。

(2)得られる顆粒のうち650gを分取し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学製)41.9g、ステアリン酸マグネシウム7.0gを添加して、二重円錐混合機(八洲化工機製)で混合し(55rpm、3分間)、打錠用顆粒を得る。これをロータリー打錠機(CPC818HUK-DC-AWC、菊水製作所製、杵:7.5φ 11R、打錠圧:6kN/杵)を用いて打錠し、PDE-V阻害薬含有錠(1錠:150mg)を得る。

#### 実施例8

実施例7の(1)と同様の操作を行って造粒し、得られる顆粒650gを取り、これに低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC、信越化学製)41.9g、ステアリン酸マグネシウム7.0g、沈降炭酸カルシウム7.0gを添加して、二重円錐混合機(八洲化工機製)で混合し(55rpm、3分間)、打錠用顆粒を得る。これをロータリー打錠機(CPC818HUK-DC-AWC、菊水製作所製、杵:7.5φ 11R、打錠圧:6kN/杵)を用いて打錠し、PDE-V阻害薬含有錠(1錠:151.5mg)を得る。

#### 実施例9

実施例7の(1)において、PDE-V阻害薬として2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジンを用いる以外は同様の操作を行い、得られる顆粒を用いて実施例8と同様の操作を行い、PDE-V阻害薬含有錠剤を得る。

#### 実施例10

実施例7の(1)において、PDE-V阻害薬として2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジンを用いる以外は同様の操作を行い、得られる顆粒を用いて実施例8と同様の操作を行い、PDE-V阻害薬含有錠剤を得る。

## 実施例 1 1

実施例 7 の (1) において、PDE-V 阻害薬として (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジンを用いる  
5 以外は同様の操作を行い、得られる顆粒を用いて実施例 8 と同様の操作を行い、PDE-V 阻害薬含有錠剤を得る。

## 実施例 1 2

実施例 7 の (1) において、PDE-V 阻害薬として (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミ  
10 ジンを用いる以外は同様の操作を行い、得られる顆粒を用いて実施例 8 と同様の操作を行い、PDE-V 阻害薬含有錠を得る。

## 実施例 1 3

(1) 流動層造粒機 (MP-01 型、パウレック製) を用い、流動下、吸気温度を 6  
15 0℃ に保ちながら、実施例 1 と同じ PDE-V 阻害薬 2450 g、マンニトール 3077.2 g の混合物に 8 重量% ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL、日本曹達製) 水溶液 2450 g を噴霧 (60 g/分) する。噴霧終了後、品温が 45℃ になるまで流動、乾燥させ、PDE-V 阻害薬顆粒を得る。

(2) 別途、流動層造粒機 (MP-01 型、パウレック製) を用い、流動下、吸気温  
20 度を 60℃ に保ちながら、フマル酸 6000 g に 8 重量% ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL、日本曹達製) 水溶液 1875 g を噴霧 (40 g/分) する。噴霧終了後、品温が 45℃ になるまで流動、乾燥させ、フマル酸顆粒を得る。

(3) 上記操作で得られる顆粒のうち、PDE-V 阻害薬顆粒 5548 g、フマル酸顆粒 973.8 g を分取し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学製) 427.5 g、沈降炭酸カルシウム 71.3 g を添加して、二  
25 重円錐混合機 (徳寿工作所製) で混合 (30 rpm、10 分間) する。さらに、ステアリン酸マグネシウム 104.5 g を添加して、二重円錐混合機 (徳寿工作所製) で混合 (30 rpm、3 分間) し、打錠用顆粒を得る。これをロータリー打錠機 (CPC818HUK-DC-AWC、菊水製作所製、杵: 7.5φ 11R、打

錠圧：6 kN/杵)を用いて打錠し、PDE-V阻害薬含有錠(1錠：150 mg)を得る。

#### 比較例 1

実施例 1 と同じ PDE-V 阻害薬 250 g、マンニトール 425 g に 25 重量% ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL、日本曹達製) 水溶液 70 g を添加し、万能混合攪拌機 (5DMV-01-r、ダルトン製) を用いて攪拌造粒する。造粒物を乾燥させ、整粒機 (P-02S、ダルトン製) にて整粒した後、22 号篩で篩過し、得られる顆粒のうち 650 g を分取し、低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学製) 41.9 g、ステアリン酸マグネシウム 7.0 g を添加して、二重円錐混合機 (八洲化工機製) で混合し (55 rpm、3 分間)、打錠用顆粒を得る。これをロータリー打錠機 (CPC818HUK-DC-AWC、菊水製作所製、杵：7.5 φ 11 R、打錠圧：6 kN/杵) を用いて打錠し、PDE-V 阻害薬含有錠 (1錠：150 mg) を得る。

#### 試験例 1

実施例 1～6 および比較例 1 で得られた錠剤について、第 13 改定日本薬局方に従い溶出試験を行った (パドル法、回転数：50 rpm、試験液：水、測定波長：295、450 nm)。その結果を第 1 図に示す。

第 1 図に示されるとおり、酸性物質を添加した実施例 1～6 の錠剤は、酸性物質無添加の比較例 1 の製剤に比べ、薬物の溶出率が格段に改善された。

#### 試験例 2

実施例 7 および 8 で得られた錠剤について、第 13 改定日本薬局方に従い溶出試験を行った (パドル法、回転数：50 rpm、試験液：水、測定波長：295、450 nm)。その結果を第 2 図に示す。

第 2 図に示されるとおり、有機酸に加えて沈降炭酸カルシウムの添加により、薬物の溶出率がさらに改善された。

#### 製造例 1

(1) 4-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン 25.3 g の N,N-ジメチルホルムアミド 85 ml 溶液に、氷冷下 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 19.62 g の N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml の溶

液およびトリエチルアミン16.7mlを加える。室温下20分攪拌後、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン940mgを加え15分攪拌後、さらに該アミン940mgを加え15分攪拌する。反応混合物を氷水-クエン酸混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、10%クエン酸水溶液、水、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をn-ヘキサンで洗浄し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン38.34gを得る。

(2)上記(1)で得られる化合物5.00gのクロロホルム50ml溶液に、氷冷下m-クロロ過安息香酸4.00gのクロロホルム50ml溶液を加え、2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニル-2-メチルスルフィニルピリミジンの粗成物を得る。

(3)上記(2)で得られる粗成物をテトラヒドロフラン40mlに溶解し、室温下L-プロリノール1.50gおよびトリエチルアミン1.60gのテトラヒドロフラン10ml溶液を加える。一晚攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム)にて精製し、エーテル-n-ヘキサンより結晶化し、(S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン4.72gを得る。

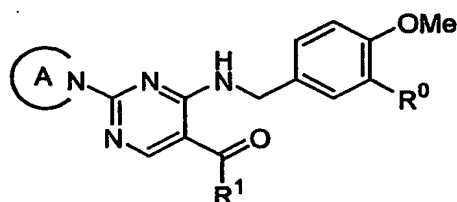
(4)上記(3)で得られる化合物3.4g、10%水酸化ナトリウム水溶液23ml、およびジメチルスルホキシド34mlを室温下15時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、析出物をテトラヒドロフラン-エーテルより結晶化させ、(S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン2.52gを得る。

(5)上記(4)で得られる化合物600mg、2-アミノメチルピリミジン217mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩

323mg、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物227mg、およびN,N-ジメチルホルムアミド12mlの混合物を室温下8時間攪拌後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]ピリミジン610mgを得る。

## 製造例2~4

- 10 対応する出発物質を製造例1と同様に処理して下記第1表記載の化合物を得る。



第1表

製造例 番号	$\text{A}-\text{N}-$	$\text{R}^0$	$\text{R}^1$
2		Cl	
3		Cl	
4		Cl	

## 産業上の利用の可能性

本発明の経口投与用製剤は、PDE-V阻害薬と共に酸性物質を配合することにより、無酸症などの患者の状態や、摂食後に投与するなどの投与時期に影響されことなく、消化管内における薬物の溶出が速やかに達成されるため、服用後速やかな薬効発現が可能となり、勃起機能不全症患者の治療に極めて有用である。また、薬物の溶解性を改善するために酸付加塩にすると、安定性が低下し、また

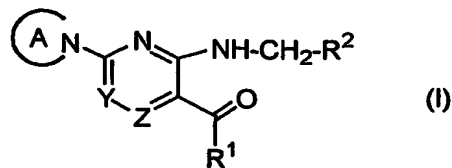
吸湿性となり、製剤化が困難になるような薬物であっても、遊離体での製剤化が可能となるため有利である。さらに酸性物質に加えて炭酸塩を配合することにより、薬物の溶出性がさらに改善され、また、錠剤を製造する場合の打錠性が向上する利点を合わせ有する。



## 請 求 の 範 囲

1. 中性およびアルカリ性領域で溶解性が低下するcGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物を有効成分として含有する製剤において、酸性物質を配合することを特徴とする経口投与用製剤。

2. 薬物が一般式(I)：



(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい低級アルキル基、式：-NH-Q-R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基または単結合を表す)で示される基または式：-NH-R<sup>4</sup>(式中、R<sup>4</sup>は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基、YおよびZは一方が式：=CH-であり、他方が式：=N-を表す)

で示される芳香族含窒素六員環化合物またはその薬理的に許容しうる塩である、

3. 薬物が遊離体である、請求項1または2に記載の製剤。

4. 薬物が(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、および(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-

1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,3,5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジンから選択される1種である、請求項3に記載の製剤。

5. 酸性物質が有機酸である、請求項1~4のいずれか1つに記載の製剤。

5 6. 酸性物質がフマル酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸およびアスパラギン酸から選ばれる1種または2種以上である、請求項5に記載の製剤。

7. 酸性物質がフマル酸である、請求項5に記載の製剤。

8. 薬物と酸性物質の配合比が1:0.05~1:30の範囲内にある、請求項1~7のいずれか1つに記載の製剤。

9. さらに炭酸塩を配合することを特徴とする、請求項1~8のいずれか1つに記載の製剤。

10. 炭酸塩が炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、または炭酸アルカリ土類金属から選ばれる1種または2種以上である、請求項9に記載の製剤。

15 11. 炭酸塩が炭酸カルシウムである、請求項9に記載の製剤。

12. 炭酸塩を製剤全重量に基づいて10重量%以下の量に配合する、請求項9~11のいずれか1つに記載の製剤。

13. 製剤の剤形が錠剤である請求項1~12のいずれか1つに記載の製剤。

14. (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、および(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1,

3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジンから選択される薬物の1種、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤。

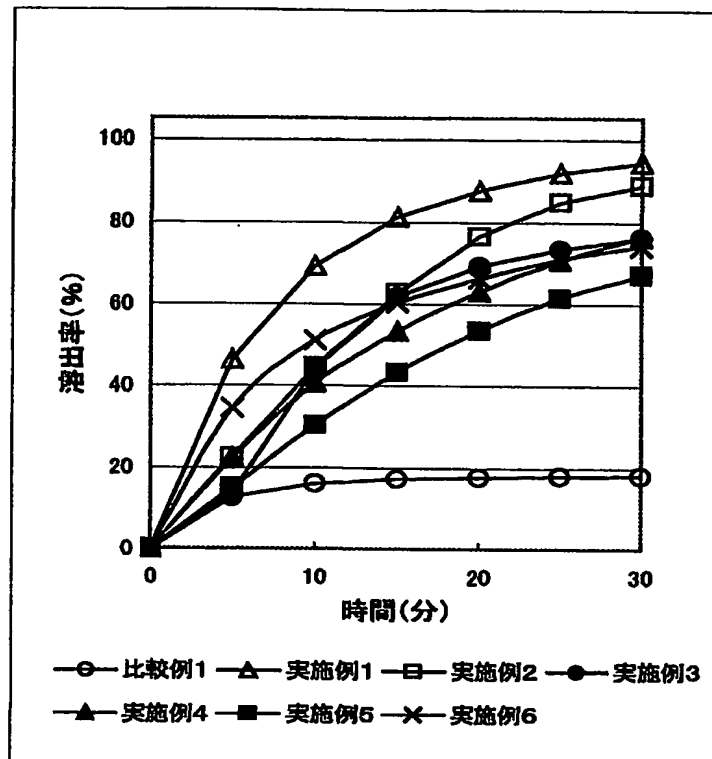
5 15. (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤。

16. 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤。

10 17. (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジン、フマル酸および炭酸カルシウムを含有する錠剤。

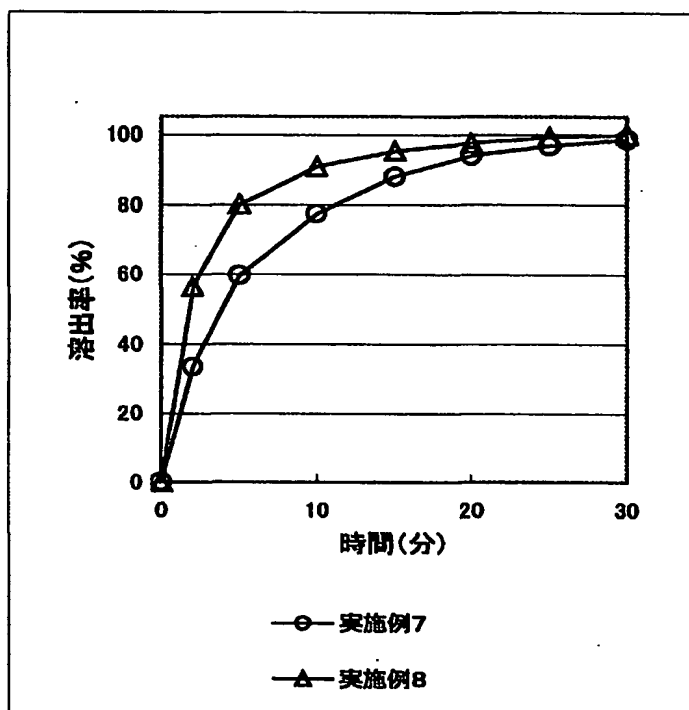
1/2

第1図



2/2

第2図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 Int.Cl.<sup>7</sup> A61K47/12, 47/02, 9/20, 45/00, 31/506, 31/5377, C07D403/12, 487/04, 471/04, A61P43/00, 15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K47/12, 47/02, 9/20, 45/00, 31/506, 31/5377, C07D403/12, 487/04, 471/04, A61P43/00, 15/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 00/20033 A1 (BISAI CO., LTD.), 13 April, 2000 (13.04.00), & JP 2000-178204 A & JP 2000-191518 A & EP 1120120 A1 (page 4, lines 6-15)	1, 3, 5-8 2, 4, 9-17
Y A	WO 00/32195 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 June, 2000 (08.06.00), & EP 1136072 A1 & AU 200014142 A (page 21, line 17; pharmaceutical examples 5, 6, 9)	1, 3, 5-8 2, 4, 9-17
A	EP 960621 A2 (PFIZER INC.), 01 December, 1999 (01.12.99), & NO 9902339 A & AU 9928126 A & JP 11-349483 A & CA 2272042 A & CN 1251758 A & KR 99088249 A	1-17
PA	WO 01/19802 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 22 March, 2001 (22.03.01), & AU 200073118 A	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "B" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 20 November, 2001 (20.11.01)

Date of mailing of the international search report  
 04 December, 2001 (04.12.01)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07718

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 01/27105 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 April, 2001 (19.04.01), & JP 2001-233875 A & AU 200076835 A	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07718

## <On the subject of search>

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope the "drug showing a decrease in the solubility in neutral and alkaline regions and having a cGMP-specific phosphodiesterase inhibitory effect" as described in claim 1 could be specified. Therefore, claim 1 and claims 1, 3 and 5 to 13 in which claim 1 is cited fail to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

As the "drug showing a decrease in the solubility in neutral and alkaline regions and having a cGMP-specific phosphodiesterase inhibitory effect" as described in claim 1, only part thereof are particularly cited in the description. Therefore, claim 1 and claims 1, 3 and 5 to 13 in which claim 1 is cited fail to satisfy the requirement of support as defined in Article 6 of the PCT and the requirement of full disclosure as defined in Article 5 of the PCT.

Such being the case, complete search has been practiced exclusively on the preparations containing the substance as specified in claim 2 as the active ingredient.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/07718

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K47/12, 47/02, 9/20, 45/00, 31/506, 31/5377, C07D403/12, 487/04, 471/04, A61P43/00, 15/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K47/12, 47/02, 9/20, 45/00, 31/506, 31/5377, C07D403/12, 487/04, 471/04, A61P43/00, 15/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 00/20033 A1 (エーザイ株式会社) 13. 4月. 2000 (13. 04. 00) & JP 2000-178204 A & JP 2000-191518 A & EP 1120120 A1 (第4頁6-15行)	1, 3, 5-8 2, 4, 9-17
Y A	WO 00/32195 A1 (持田製薬株式会社) 8. 6月. 2000 (08. 06. 00) & EP 1136072 A1 & AU 200014142 A (第21頁17行、製剤例5, 6, 9)	1, 3, 5-8 2, 4, 9-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行人若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 11. 01

国際調査報告の発送日

04.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 960621 A2 (PFIZER INC.) 1. 12月. 1999 (01. 12. 99) & NO 9902339 A & AU 9928126 A & JP 11-349483 A & CA 2272042 A & CN 1251758 A & KR 99088249 A	1-17
PA	WO 01/19802 A1 (田辺製薬株式会社) 22. 3月. 2001 (22. 03. 01) & AU 200073118 A	1-17
PA	WO 01/27105 A1 (武田薬品工業株式会社) 19. 4月. 2001 (19. 04. 01) & JP 2001-233875 A & AU 200076835 A	1-17

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1における「中性及びアルカリ性領域で溶解性が低下するcGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物」との用語は、出願時の技術常識を参酌してもそのような作用を有する薬物の範囲を特定できないから、請求の範囲1及びこれを引用する請求の範囲1, 3, 5-13は、PCT6条に規定される明確性の要件を欠いている。

また、請求の範囲1における「中性及びアルカリ性領域で溶解性が低下するcGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物」として、明細書に具体的に記載されているものはごくわずかな部分にすぎないから、請求の範囲1及びこれを引用する請求の範囲1, 3, 5-13は、PCT6条に規定される明細書による裏付けの要件、PCT5条に規定される明細書における十分な開示の要件も欠いている。

よって、請求の範囲2に特定された物質を有効成分とするもの以外については、完全な調査が行われていない。

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 31/505, 9/00, 45/06, A61P 15/10</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07596</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/05464 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 30. Juli 1999 (30.07.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 34 507.0 31. Juli 1998 (31.07.98) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> WATER-SOLUBLE PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR ADMINISTERING SILDENAFIL <b>(54) Bezeichnung:</b> IN WASSER ZU LÖSENDE PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ZUR ANWENDUNG VON SILDENAFIL <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a pharmaceutical formulation which can be rapidly dissolved in water and which, as an active constituent, contains the phosphodiesterase (PDE) type 5 inhibitor sildenafil or the pharmaceutically safe salts thereof.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>In Wasser schnell zu lösende pharmazeutische Formulierung, die als aktiven Bestandteil den Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze enthält.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung zur Anwendung von  
Sildenafil**

Die Erfindung betrifft eine in Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung, die als aktiven Bestandteil den Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze enthält..

- 5 Sildenafil [1-(4-ethoxy-3-(6,7-dihydro 1-methyl-7-oxo-3-propyl 1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-4-methyl piperazin] stellt einen sehr selektiven cyclischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer dar, der zur Behandlung sowohl von organisch als auch von psychisch bedingter Impotenz entwickelt wurde.

10

- Der physiologische Mechanismus der Erektion des Penis beinhaltet die Freisetzung von Stickoxid (NO) in den Schwellkörpern während der sexuellen Stimulation. NO aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, welches für einen erhöhten Spiegel an cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP ) sorgt. Dieses cGMP ist dafür verantwortlich, daß sich die glatte Muskulatur der Schwellkörper entspannt und somit das Blut in die Schwellkörper eindringen kann, so daß eine Erektion (Gliedersteife) zustande kommt. Sildenafil hat keinen direkten entspannenden Effekt auf die Schwellkörpermuskulatur, sondern es verstärkt die Wirkung des Stickoxides durch eine Hemmung der Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE 5), welche für den Abbau von cGMP in den Schwellkörpern verantwortlich ist. Falls durch sexuelle Stimulation eine Freisetzung von NO erfolgt, steigt aufgrund der Hemmung der
- 15
- 20

PDE 5 durch das Sildenafil der cGMP-Spiegel in den Schwellkörpern, so daß sich die glatte Muskulatur entspannt und das Blut in die Schwellkörper eindringen kann. Die Wirkung von Sildenafil bleibt bei empfohlener Dosierung aber fehlender sexueller Stimulierung aus.

- 5 Bisher erfolgt die Verabreichung von Sildenafil oral, in Form einer Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 25 mg, 50 mg oder 100 mg/ Tag, wobei die Bioverfügbarkeit bei nur 40% liegt. Der im Normalfall verabreichte Wirkstoffgehalt beträgt 50 mg/ Tag. Die Tablette sollte, um ihre volle Wirkung zu zeigen, mindestens eine Stunde, bei vorherigem Verzehr von fetten Lebensmitteln 1,5 Stunden vor Bedarf eingenommen werden. Das sexuelle Verhalten  
10 der Patienten entbehrt somit einer gewissen Spontaneität, was eine doch sehr beträchtliche Einschränkung für diese darstellt.

- Die Patienten-Compliance spielt heutzutage eine sehr wichtige Rolle. Der Nachteil der gängigen oralen Darreichungsformen besteht darin, daß ein Großteil der Patienten unfähig ist,  
15 diese zu schlucken bzw. ein großer Widerwille gegen diese Art der Darreichungsform besteht.

- Die Aufgabe der Erfindung ist es nun, eine schnell in Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung zur Anwendung von Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen für alle betroffenen Personen bereitzustellen, um somit schneller den therapeutisch  
20 wirksamen Blutplasmaspiegel zu erreichen und die Patienten-Compliance durch leichtere Einnahme zu verbessern.

- Da bei einem sehr großen Anteil der betroffenen Personen der Grund der Impotenz in einer Diabetes-Erkrankung zu suchen ist, sollte die in Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung zudem noch zuckerfrei sein. Dieses ist allerdings nur möglich, wenn der  
25 Wirkstoff und der Süßstoff chemisch verträglich und zur Herstellung der gewünschten Form des Arzneimittels und der damit verbundenen Arbeitsschritte geeignet sind.

- Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß durch die orale Verabreichung mittels einer in Wasser schnell zu lösenden pharmazeutischen Formulierung Sildenafil oder dessen  
30 pharmazeutisch wirksame Salze derart gut resorbiert werden, daß schnell ein therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel erreicht werden kann. Es besteht zudem eine gute chemische Verträglichkeit mit Süßstoffen. Auch bei der Herstellung dieses Gemisches sind keine Einschränkungen zu verzeichnen. Dadurch wird die Flexibilität der betroffenen Personen

wesentlich verbessert und eine gewisse Spontaneität ermöglicht, so daß eine freie Gestaltung des Liebesleben kein Problem mehr darstellt.

Aufgrund der Wasserlöslichkeit wird zudem noch eine angenehme Präsentation des

- 5   Arzneimittels ermöglicht, insbesondere bei Patienten, die Schwierigkeiten haben normale Tabletten zu schlucken.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine oral zu verabreichende, in Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung, die als aktiven Bestandteil den  
10   Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze enthält, gelöst. Als mögliche Salze kommen die Säureadditionssalze wie die Hydrochloride oder die Halogenide, Sulfate, Phosphate, Citrate, Acetate, Maleate, Succinate, Fumarate, Ascorbate sowie Carbonate in Frage.

- 15   Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze können ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen, vor allem spezifischen und unspezifischen Cytochrom P450 (CYP) Inhibitoren, angewendet werden.

Durch Kombination von Sildenafil mit einem CYP-Inhibitor wie Erythromycin, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol oder Mibefradil wird die Konzentration im Blutplasma stark  
20   gesteigert und der Abbau bzw. die Ausscheidung verzögert. Die schnelle Anflutung wird somit bei einer verringerten Sildenafilemenge trotzdem beibehalten bzw. beschleunigt.

Die Menge Sildenafil, bevorzugt in der Form eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, die in der erfindungsgemäßen in Wasser zu lösenden pharmazeutischen Formulierung  
25   verwendet wird, kann zwischen 20 bis 150 mg betragen und wird bevorzugt im Bereich von 25 bis 100 mg pro Dosierungseinheit liegen.

Die in Wasser schnell zu lösende pharmazeutische Formulierung kann in der Form von Brausetabletten, Granulat oder Tabs vorliegen.

30

In der Brausetablettenform kann als Kohlendioxidquelle das Carbonat und/ oder das Bicarbonat der Alkali- und Erdalkalimetalle in Verbindung mit einer Säure, z.B. Citronensäure, Ascorbinsäure und/ oder Weinsäure verwendet werden.



Dabei kann das Gewichtsverhältnis der Säure zu dem Carbonat und/ oder Bicarbonat zwischen 0,9 und 1,6 liegen.

- 5 In allen Darreichungsformen befinden sich anstatt der Zuckerkomponenten Süßstoff(e) als Süßungsmittel, insbesondere Aspartam, Cyclamat und Saccharin beziehungsweise deren Natriumsalze.

- Es können zudem die für diese Darreichungsformen üblichen Binde- und Gleitmittel,  
10 Füllstoffe, Tenside, Sprengmittel, Aromastoffe sowie andere übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

15

**Beispiel 1:**

**Brausetablette**

	Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
	Citronensäure wasserfrei	1259,54 mg
20	Natriumhydrogencarbonat	1004,00 mg
	Natriumsulfat wasserfrei	400,00 mg
	Lactose x H <sub>2</sub> O	150,00 mg
	Macrogol 6000	100,00 mg
	Natriumcarbonat wasserfrei	100,00 mg
25	Natriumcyclamat	130,00 mg
	Polyvidon MG 25 000	40,00 mg
	Aroma	16,00 mg
	Simethiconemulsion	0,46 mg

**Beispiel 2:**

Brausetablette

	Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
5	Citronensäure wasserfrei	1105,00 mg
	Natriumhydrogencarbonat wasserfrei	563,00 mg
	Natriumhydrogencarbonat x H <sub>2</sub> O	150,00 mg
	Weinsäure	200,00 mg
	Natriumcyclamat	65,00 mg
10	Saccharin-Natrium	40,00 mg
	Aroma Orange	100,00 mg

**Beispiel 3:**

Brausetablette:

15	Sildenafilcitrat	70,23 mg (entspricht 50 mg Sildenafil)
	Citronensäure wasserfrei	700,00 mg
	Natriumcarbonat	212,00 mg
	Natriumhydrogencarbonat	212,00 mg
	Ascorbinsäure	75,00 mg
20	Lactose D 20	182,00 mg
	Mannit	182,00 mg
	Saccharin-Natrium	5,00 mg
	PEG 6000	80,00 mg
	Natriumcyclamat	15,00 mg
25	Aroma Himbeere	20,00 mg
	Compritol	20,00 mg

**Beispiel 4:**

Brausetablette:

30	Sildenafilcitrat	70,23 mg (entspricht 50 mg Sildenafil)
	Citronensäure wasserfrei	1500,00 mg
	Natriumcarbonat	630,00 mg
	Natriumhydrogencarbonat	70,00 mg

	Ascorbinsäure	75,00 mg
	Flow-Lac 100	820,00 mg
	Saccharin-Natrium	5,00 mg
	PEG 6000	150,00 mg
5	Natriumcyclamat	50,00 mg
	Aroma Erdbeere	25,00 mg
	Compritol	20,00 mg

**Beispiel 5:**

10	Tab	
	Sildenafilcitrat	70,23 mg (entspricht 50 mg Sildenafil)
	Erdbeeraroma	22,50 mg
	Saccharin-Natrium	15,00 mg
	Lactose x H <sub>2</sub> O	15,00 mg
15	mikrokristalline Cellulose	101,00 mg
	Crospovidon	12,50 mg
	Macrogol 4000	2,00 mg
	Magnesiumstearat	1,00 mg
	disperses Siliciumdioxid	1,00 mg

20

**Beispiel 6:**

	Tab	
	Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
	Citronenaroma	0,85 mg
25	Vanillearoma	3,35 mg
	Saccharin-Natrium	2,50 mg
	Lactose x H <sub>2</sub> O	16,70 mg
	mikrokristalline Cellulose	47,50 mg
	Maisstärke	4,00 mg
30	Saccharin-Natrium	2,50 mg
	Citronensäure wasserfrei	1,70 mg
	Magnesiumstearat	0,90 mg

### **Patentansprüche**

1. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung mit einem Gehalt an dem Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.
2. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, gekennzeichnet  
5 durch Sildenafil als Wirkstoff.
3. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch das Citrat, Hydrochlorid, Halogenid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Maleat, Succinat, Ascorbat oder Carbonat von Sildenafil als Wirkstoff, insbesondere Sildenafilcitrat.
4. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, 2 oder 3,  
10 gekennzeichnet durch Sildenafil oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
5. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Sildenafil- Wirkung verstärkt, insbesondere spezifische und unspezifische Cytochrom P450- Inhibitoren.
- 15 6. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 20 bis 150 mg.
7. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 25 bis 100 mg.
8. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach einem der vorangegangenen  
20 Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß diese in Form von schnell löslichen Brausetabletten, Granulat oder Tabs vorliegen kann.

9. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die Brausetablettenform als Kohlendioxidquelle das Carbonat und/oder Bicarbonat der Alkali- oder Erdalkalimetalle in Verbindung mit Säure enthalten kann.
- 5 10. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch Citronen-, Ascorbin- und/oder Weinsäure.
11. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 9 oder 10, gekennzeichnet durch ein Gewichtsverhältnis zwischen Säure und Carbonat und/ oder Bicarbonat von 0,9 bis 1,6.
- 10 12. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Süßstoff als Ersatz der Zuckerkomponente.
13. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch Aspartam, Cyclamat, Saccharin und/ oder deren Natriumsalze.
14. In Wasser zu lösende pharmazeutische Formulierung nach einem der vorangegangenen  
15 Ansprüche, gekennzeichnet durch den möglichen Zusatz von bekannten Binde- und Gleitmitteln, Füllstoffen, Tensiden, Sprengmitteln, Aromastoffen sowie anderen üblichen Hilfsstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/EP 99/05464

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	A61K31/505	A61K9/00 A61K45/06 A61P15/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 30209 A (PFIZER PHARMA ; ITOH AKINORI (JP); NIWA TOSHIYUKI (JP); PFIZER (US)) 16 July 1998 (1998-07-16)	1-3, 8, 12-14
Y	page 2, line 8 - page 3, line 10 page 6, line 14 - page 7, line 26 claims; examples 1-5, EXPERIMENTS; tables 1, 2 — -/-	1-8, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 November 1999		03/12/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Epskamp, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/05464

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PFIZER, INC: "PRODUCT FACT SHEET: Viagra (sildenafil citrate) Tablets"	1-8,14
Y	IMMEDIATE PHARMACEUTICAL SERVICES, INC, 'Online! March 1998 (1998-03), XP002123129 found on the internet <URL:http://www.ipsrx.com/viagra.htm> 12 November 1999 (12.11.99) page 1, line 9 - line 18 page 1, line 43 -page 2, line 33 page 6, line 25 - line 54 page 9, line 35 -page 10, line 6	1-8,14
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2 January 1992 (1992-01-02)	1-3,8,14
Y	page 3, line 19 -page 4, line 29 page 7, line 23 - line 41 example 12	1-8,14
P,X	WO 98 52569 A (PODOLSKI JOSEPH S ;ZONAGEN INC (US)) 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, line 11 -page 9, line 19 page 15, line 8 - line 20 claims 1-8; example 1; tables 1-4	1-4,6-9, 12-14
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 4, 25 January 1999 (1999-01-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 43379, ITO, AKINORI ET AL: "Tablets rapidly soluble in the oral cavity and manufacture thereof" XP002121794 abstract & JP 10 298062 A (PFIZER PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 10 November 1998 (1998-11-10)	1-3,8, 12-14
P,X	WO 99 30688 A (AUFFRET ANTHONY) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1 -page 9 page 10, line 1 -page 17, line 11 page 42 -page 56 claims	1-3,8,14
P,X	WO 99 27905 A (WATTS PETER JAMES ;DANBIOSYST UK (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 10 June 1999 (1999-06-10) page 5, line 28 -page 19, line 9 claims 1-20; examples 1,2,4,5	1-3,8,14
E	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 27 October 1999 (1999-10-27) paragraphs '0004!', '0005!', '0009!'-'0020! claims	1-3, 6-10,14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05464

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9830209 A	16-07-1998	AU 4880897 A EP 0941075 A HR 980005 A NO 993315 A	03-08-1998 15-09-1999 31-10-1998 05-07-1999
EP 0463756 A	02-01-1992	AT 121403 T AU 626757 B AU 7915591 A CA 2044748 A,C CN 1057464 A,B CS 9101876 A CY 1971 A DE 69108991 D DE 69108991 T DK 463756 T EG 19651 A ES 2071919 T FI 913017 A,B, HK 219496 A IE 66040 B IL 98482 A JP 2087736 C JP 6041133 A JP 7121945 B KR 9406628 B LU 90360 A NO 178029 B NZ 238586 A PL 166490 B PT 98011 A,B RU 2047617 C US 5346901 A US 5719283 A US 5250534 A	15-05-1995 06-08-1992 19-03-1992 21-12-1991 01-01-1992 15-04-1992 05-09-1997 24-05-1995 31-08-1995 25-09-1995 31-10-1995 01-07-1995 21-12-1991 03-01-1997 13-12-1995 27-11-1995 02-09-1996 15-02-1994 25-12-1995 23-07-1994 03-05-1999 02-10-1995 26-08-1993 31-05-1995 31-03-1992 10-11-1995 13-09-1994 17-02-1998 05-10-1993
WO 9852569 A	26-11-1998	AU 7498098 A	11-12-1998
JP 10298062 A	10-11-1998	NONE	
WO 9930688 A	24-06-1999	AU 1570199 A	05-07-1999
WO 9927905 A	10-06-1999	AU 1253599 A	16-06-1999
EP 0951908 A	27-10-1999	AU 1839099 A	09-09-1999



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/05464

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/505 A61K9/00 A61K45/06 A61P15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 30209 A (PFIZER PHARMA ; ITOH AKINORI (JP); NIWA TOSHIYUKI (JP); PFIZER (US)) 16. Juli 1998 (1998-07-16)	1-3,8, 12-14
Y	Seite 2, Zeile 8 -Seite 3, Zeile 10 Seite 6, Zeile 14 -Seite 7, Zeile 26 Ansprüche; Beispiele 1-5, EXPERIMENTS; Tabellen 1,2 — — — — — -/-	1-8,14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nützlich ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

23. November 1999

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Befehlsmächtiger Beauftragter

Epskamp, S

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PFIZER, INC: "PRODUCT FACT SHEET: Viagra (sildenafil citrate) Tablets"	1-8,14
Y	IMMEDIATE PHARMACEUTICAL SERVICES, INC, 'Online! März 1998 (1998-03), XP002123129 Im Internet gefunden: <URL:http://www.ipsrx.com/viagra.htm> 'gefunden 1999-11-12! Seite 1, Zeile 9 - Zeile 18 Seite 1, Zeile 43 -Seite 2, Zeile 33 Seite 6, Zeile 25 - Zeile 54 Seite 9, Zeile 35 -Seite 10, Zeile 6	1-8,14
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2. Januar 1992 (1992-01-02)	1-3,8,14
Y	Seite 3, Zeile 19 -Seite 4, Zeile 29 Seite 7, Zeile 23 - Zeile 41 Beispiel 12	1-8,14
P,X	WO 98 52569 A (PODOLSKI JOSEPH S ;ZONAGEN INC (US)) 26. November 1998 (1998-11-26) Seite 6, Zeile 11 -Seite 9, Zeile 19 Seite 15, Zeile 8 - Zeile 20 Ansprüche 1-8; Beispiel 1; Tabellen 1-4	1-4,6-9, 12-14
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 4, 25. Januar 1999 (1999-01-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 43379, ITO, AKINORI ET AL: "Tablets rapidly soluble in the oral cavity and manufacture thereof" XP002121794 Zusammenfassung & JP 10 298062 A (PFIZER PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 10. November 1998 (1998-11-10)	1-3,8, 12-14
P,X	WO 99 30688 A (AUFFRET ANTHONY) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 1 -Seite 9 Seite 10, Zeile 1 -Seite 17, Zeile 11 Seite 42 -Seite 56 Ansprüche	1-3,8,14
P,X	WO 99 27905 A (WATTS PETER JAMES ;DANBIOSYST UK (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 5, Zeile 28 -Seite 19, Zeile 9 Ansprüche 1-20; Beispiele 1,2,4,5	1-3,8,14
E	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 27. Oktober 1999 (1999-10-27) Absätze '0004!', '0005!', '0009!'-'0020! Ansprüche	1-3, 6-10,14

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05464

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9830209 A	16-07-1998	AU 4880897 A	03-08-1998
		EP 0941075 A	15-09-1999
		HR 980005 A	31-10-1998
		NO 993315 A	05-07-1999
EP 0463756 A	02-01-1992	AT 121403 T	15-05-1995
		AU 626757 B	06-08-1992
		AU 7915591 A	19-03-1992
		CA 2044748 A,C	21-12-1991
		CN 1057464 A,B	01-01-1992
		CS 9101876 A	15-04-1992
		CY 1971 A	05-09-1997
		DE 69108991 D	24-05-1995
		DE 69108991 T	31-08-1995
		DK 463756 T	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		ES 2071919 T	01-07-1995
		FI 913017 A,B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		IE 66040 B	13-12-1995
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B	23-07-1994
		LU 90360 A	03-05-1999
		NO 178029 B	02-10-1995
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 166490 B	31-05-1995
		PT 98011 A,B	31-03-1992
		RU 2047617 C	10-11-1995
		US 5346901 A	13-09-1994
		US 5719283 A	17-02-1998
		US 5250534 A	05-10-1993
WO 9852569 A	26-11-1998	AU 7498098 A	11-12-1998
JP 10298062 A	10-11-1998	KEINE	
WO 9930688 A	24-06-1999	AU 1570199 A	05-07-1999
WO 9927905 A	10-06-1999	AU 1253599 A	16-06-1999
EP 0951908 A	27-10-1999	AU 1839099 A	09-09-1999